

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 06-100464

(43)Date of publication of application : 12.04.1994

(51)Int.Cl.

A61K 37/30  
A61K 37/30  
A61K 9/14  
A61K 47/18  
A61K 47/26  
A61K 47/36

(21)Application number : 04-147121

(71)Applicant : ASAHI CHEM IND CO LTD

(22)Date of filing : 08.06.1992

(72)Inventor : OKUMURA KATSUHIKO  
KOMADA FUSAO  
YAMAMOTO NAKAYUKI  
SAKAKIBARA HIDEO

### (54) COMPOSITION OF CALCITONINS FOR TRANSPULMONARY ADMINISTRATION

(57)Abstract:

**PURPOSE:** To obtain a powder composition for transpulmonary administration, capable of efficiently absorbing a calcitonin from alveolar mucosa, having excellent stability of active ingredient because of powder preparation, consequently enabling practical use of administration agent substituting an injection of a calcitonin.

**CONSTITUTION:** A powdery composition for transpulmonary administration comprises a powdery calcitonin and at least a water-soluble base, has 60% or more particle size distribution of particles having  $\approx 10$  micron average particle diameter of the composition.

### LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 21.12.1998

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 12.11.2002

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-100464

(43) 公開日 平成6年(1994)4月12日

(51) Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 37/30	A B J	8314-4C		
	A D D			
9/14	L	7329-4C		
	D	7329-4C		
	U	7329-4C		

審査請求 未請求 請求項の数3(全4頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平4-147121	(71) 出願人	000000033 旭化成工業株式会社 大阪府大阪市北区堂島浜1丁目2番6号
(22) 出願日	平成4年(1992)6月8日	(72) 発明者	奥村 勝彦 滋賀県大津市一里山3丁目39-6
		(72) 発明者	駒田 富佐夫 兵庫県西宮市甲陽園東山町9番57
		(72) 発明者	山本 仲行 静岡県田方郡大仁町三福632番地の1 旭化成工業株式会社内
		(72) 発明者	榊原 秀夫 静岡県田方郡大仁町三福632番地の1 旭化成工業株式会社内

(54) 【発明の名称】 カルシトニン類の経肺投与用組成物

(57) 【要約】

【構成】 カルシトニン類を有効成分とし、少なくとも水溶性の基剤を含有し、かつ該組成物の平均粒子径の10ミクロン以下の粒子分布が60%以上で、粉末状であるカルシトニン類の経肺投与用粉末組成物。

【効果】 カルシトニン類の経肺投与用粉末組成物は、肺胞粘膜より安全にカルシトニン類を効率よく吸収せしめることができ、また粉末製剤であるので有効成分の安定性に優れ、したがってカルシトニン類の注射剤にかわる投与剤の実用化を可能とした。

1

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 カルシトニン類を有効成分とし、少なくとも水溶性の基剤を含有し、かつ該組成物の平均粒子径の10ミクロン以下の粒子分布が60%以上で、粉末状であることを特徴とするカルシトニン類の経肺投与用粉末組成物。

【請求項2】 水溶性の基剤が、水溶性の糖類、デキストリン類およびアミノ酸類からなる群より選ばれた1種または2種以上である請求項1記載の経肺投与用粉末組成物。

【請求項3】 カルシトニン類が、該組成物1mgにつき0.1~100単位含有してなる請求項1記載の経肺投与用粉末組成物。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、カルシトニン類を有効成分とし、少なくとも水溶性の基剤を含有し、かつ該組成物の平均粒子径の10ミクロン以下の粒子分布が60%以上で、粉末状であることを特徴とするカルシトニン類の経肺投与用粉末組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】現在治療薬として用いられている生理活性ペプチド類の中でカルシトニン類は、血清カルシウム・リン酸低下作用および骨吸収抑制作用、抗潰瘍作用を有するペプチドホルモンとして一般に知られている。臨床的には各種高カルシウム血症および骨ペーজেット病、骨粗鬆症に対する治療薬として使用されている。しかしながらカルシトニンは親水性であり分子量が約3,400程度のペプチドであるため、膜透過性が低くまた消化管内で酵素分解され易いことから経口投与では体内に吸収させることは極めて困難であることが知られている。

【0003】したがって、従来は皮下、筋肉内注射および静脈内注射に限られてきた。しかしながら、注射は苦痛を伴うために鼻、直腸、肺、膈、眼、口腔粘膜、皮膚等の投与方法が多く試みられているが、膜透過性、蛋白分解酵素による分解などによる問題があった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】一方、カルシトニンに噴射剤を使用した肺吸収用エアゾールが提案されている(特開昭60-161924号)。この噴射剤は一般に比較的低毒性で不活性ガスである液化フッ化炭化水素(フロン)を使用するため大気中に廃棄されることにより地球環境を破壊する原因であることからフロンの使用は好ましくなく、そこでフロンを使用しないで肺胞に均一に吸入投与することにより安全でしかも効率よくカルシトニン類が吸収されるより好適なカルシトニン類の経肺投与用粉末組成物を提供しようとするものである。

【0005】

【課題を解決するための手段】そこで本発明の発明者ら

2

はフロンのような噴射剤を使用しないでより簡便で且つ咽頭部でのカルシトニン類の付着を防ぎ、効果が確実に発現する経肺投与用カルシトニン類の投与剤型について鋭意研究した結果、カルシトニン類を含有する水溶性の基剤を含有する混合物の組成物を10ミクロン以下に微粉碎することにより、経肺投与から効率良く全身にカルシトニン類が吸収することを見出した。

【0006】本発明は上記の知見に基づいて完成されたもので、カルシトニン類を有効成分とし、少なくとも水溶性の基剤を含有し、かつ該組成物の平均粒子径の10ミクロン以下の粒子分布が60%以上で、粉末状であることを特徴とするカルシトニン類の経肺投与用粉末組成物である。

【0007】本発明の有効成分であるカルシトニン類は、血清カルシウム・リン酸低下作用および骨吸収抑制作用、抗潰瘍作用を有するポリペプチドホルモンとして一般に知られている。臨床的には各種高カルシウム血症および骨ペーজেット病、骨粗鬆症に対する治療薬として使用されている。カルシトニン類には天然型または合成による誘導体が知られており、天然型カルシトニンの例としてはウナギカルシトニン、サケカルシトニン、ブタカルシトニン、ヒトカルシトニン、ニワトリカルシトニン等が挙げられ、また合成カルシトニンとしては、好適には天然型カルシトニンの1,7位ジスルフィド結合をアミノスベリン酸にてエチレン結合に置換した誘導体であり、例えば〔ASU<sup>1,7</sup>〕ウナギカルシトニン(WHO、一般名:エルカトニン)、〔ASU<sup>1,7</sup>〕サケカルシトニン、〔ASU<sup>1,7</sup>〕ニワトリカルシトニンまたは〔ASU<sup>1,7</sup>〕ヒトカルシトニン等が挙げられる。特にエルカトニンは本発明で用いる最も好適なカルシトニンである。

【0008】本発明に用いられる水溶性の基剤としては、水溶性の糖類、デキストリン類、およびアミノ酸類である。糖類としてはたとえば単糖類、二糖類や多糖類が挙げられるが好ましくはD-マンニトール、ブドウ糖、乳糖、果糖、トレハロース、イノシトール、ショ糖であり、多糖類としてのデキストリン類は好ましくはα-サイクロデキストリン、β-サイクロデキストリン、γ-サイクロデキストリン等が挙げられる。アミノ酸類としてグリシン、タウリン等が挙げられる。

【0009】本発明の経肺投与用粉末組成物の調製は公知の凍結乾燥および混合、粉碎に順じて行うことができる。

【0010】例えば、均一なカルシトニンの経肺投与用粉末組成物を得るには、有効量の微量なカルシトニン類と水溶性の基剤とを一旦蒸留水に溶解し、凍結乾燥して固体とし、さらに微粉碎するために例えばボールミル粉砕機およびジェットミル粉砕機を用いて微粉末に調製することができる。また必要に応じて凍乾物に必要な増量剤を添加して混合粉碎することにより目的の濃度およ

び量に調製することができる。

【0011】さらに、本発明の経肺投与用粉末組成物の粒子径は10ミクロン以下の粒度分布が60%以上であることが好ましい。10ミクロン以上では吸入しても肺胞まで届かずに気管支等に付着してカルシトニンの吸収率が低下する。そのため、本発明の組成物は少なくとも10ミクロン以下の粒子が60%以上、好ましくは75%以上である。

【0012】本発明の組成物中のカルシトニン類の濃度としては、一般に0.1単位/mg~100単位/mgの濃度で、好ましくは1単位~50単位/mgであり、このカルシトニン類の濃度を勘案してカルシトニン類と水溶性の基剤との配合を調整すればよい。

【0013】また本発明の経肺投与用粉末組成物の1回の投与量は組成物として10~100mgが好ましく、1日の投与回数は1~3回が好適である。この組成物における経肺投与方法としては特に限定されるものではなく、例えばカプセルに組成物を充填し、使用時に吸入器（スピンヘラー）に装着して組成物を肺内に吸入する方法により効率よく肺からカルシトニン類を吸収させることができる。

【0014】

【実施例】以下に実施例および実験例を挙げて、本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

【0015】

【実施例1】エルカトニン40mgとD-マンニトール2gをビーカーに取り、蒸留水50mlを加えて溶解した後、溶液を凍結乾燥し乳鉢で粉碎して均一なエルカトニン100単位/mgを含有する凍乾粉末を得た。このようにして得られたエルカトニン100単位/mgを含有する凍乾粉末1.2gとD-マンニトール28.8gをよく混合し、ジェットミル（パウレック社製）を使用して微粉碎した。このようにして得られた粉末製剤はエルカトニンを4.5単位（液体クロマトグラフィーによる実測値）/mg含有したドライパウダーとして調製された。このドライパウダーとして調製された経肺投与用粉末組成物の粒度分布を粒度分布測定装置（SACT-2：島津製作所）により測定した結果、5ミクロン以下61.6%、5~10ミクロン13.4%、10~20ミクロン4.0%、20ミクロン以上21.0%であった。

【0016】実験1：動物実験

（a）ラットにおけるエルカトニンの経肺投与後の血中Ca濃度の影響  
ベントバルビタール麻酔下、露出させたラット気管切開部位より、肺に実施例1で調製したエルカトニン4.5単位/mgを含有するドライパウダーを15単位/Kg、30単位/Kg、75単位/Kg加圧式インヘラーにて経肺投与（n=3~4）した。投与前および投与後

30分、1時間、2時間、3時間、4時間毎に採血して血中のカルシウム濃度を測定した。

（b）結果

エルカトニン経肺投与後の血中カルシウム濃度を測定した結果を図1（縦軸は血中カルシウム濃度（mg/dl）、横軸は投与後時間（Hr）を示す）に示した。この図1から明らかな通り、本発明の経肺投与用粉末組成物の投与量が15単位（図中、●で示す）、30単位（図中、▲で示す）、75単位（図中、■で示す）と高くなるに従い用量依存的に投与後の血中カルシウム濃度の低下が観察され、図1から明らかなように、エルカトニンが肺より効率よく吸収されたことを示している。

【0017】

【実施例2】エルカトニン40mgとトレハロース2gをビーカーに取り、蒸留水50mlを加えて溶解した後、溶液を凍結乾燥し乳鉢で粉碎して均一なエルカトニン100単位/mgを含有する凍乾粉末を得た。このようにして得られたエルカトニン100単位/mgを含有する凍乾粉末1.2gとトレハロース28.8gをよく混合した粉末をジェットミル（パウレック社製）を使用して微粉碎した。このようにして得られた組成物はエルカトニンを4.3単位/mg含有したドライパウダーの経肺投与用粉末組成物として調製された（粒度分布：5ミクロン以下65.4%、5~10ミクロン16.6%、10~20ミクロン5.3%、20ミクロン以上12.7%）。次いで、得られたドライパウダーを2号カプセルに24mg充填することにより、1カプセル当たりエルカトニン100単位を含有する製剤を得ることができる。更にそのカプセルを吸入装置（スピンヘラー）に装着してヒトの肺に確実に噴霧できる。

【0018】

【実施例3】エルカトニン40mgとグリシン2gをビーカーに取り、蒸留水50mlを加えて溶解した後、溶液を凍結乾燥し乳鉢で粉碎して均一なエルカトニン100単位/mgを含有する凍乾粉末を得た。このようにして得られたエルカトニン100単位/mgを含有する凍乾粉末1.2gとグリシン28.8gをよく混合した粉末をジェットミル（パウレック社製）を使用して微粉碎した。このようにして得られた組成物はエルカトニンを4単位/mg含有したドライパウダーの経肺投与用粉末組成物として調製された（粒度分布：5ミクロン以下54.4%、5~10ミクロン20.8%、10~20ミクロン8.2%、20ミクロン以上16.4%）。

【0019】

【実施例4】エルカトニン40mgとグリシン2gをビーカーに取り、蒸留水50mlを加えて溶解した後、溶液を凍結乾燥し乳鉢で粉碎して均一なエルカトニン100単位/mgを含有する凍乾粉末を得た。このようにして得られたエルカトニン100単位/mgを含有する凍乾粉末2.4gとグリシン27.6gをよく混合した粉

末をジェットミル（パウレック社製）を使用して微粉碎した。このようにして得られた組成物はエルカトニンを8単位/mg含有したドライパウダーの経肺投与用粉末組成物として調製された（粒度分布：5ミクロン以下66.9%、5～10ミクロン15.3%、10～20ミクロン10.2、20ミクロン以上7.6%）。次いで、このドライパウダーを2号カプセルに25mg充填することにより、1カプセル当たりエルカトニン200単位を含有する製剤を得ることができる。更にそのカプセルを吸入装置（スピンヘラー）に装着してヒトの肺に

【0020】

【実施例5】合成サケカルシトニン134mgとD-マンニトール2gをビーカーに取り、蒸留水50mlを加えて溶解した後、溶液を凍結乾燥し乳鉢で粉碎して均一な合成サケカルシトニン200単位/mgを含有する凍乾粉末を得た。このようにして得られた合成サケカルシトニン200単位/mgを含有する凍乾粉末1.2gとD-マンニトール28.8gをよく混合した粉末をジェットミル（パウレック社製）を使用して微粉碎した。こ

組成物として調製された（粒度分布：5ミクロン以下57.3%、5～10ミクロン18.6%、10～20ミクロン10.2、20ミクロン以上13.9%）。次いで、このドライパウダーを2号カプセルに25mg充填することにより、1カプセル当たり合成サケカルシトニン200単位を含有する製剤を得ることができる。更にそのカプセルを吸入装置（スピンヘラー）に装着してヒトの肺に確実に噴霧できる。

【0021】

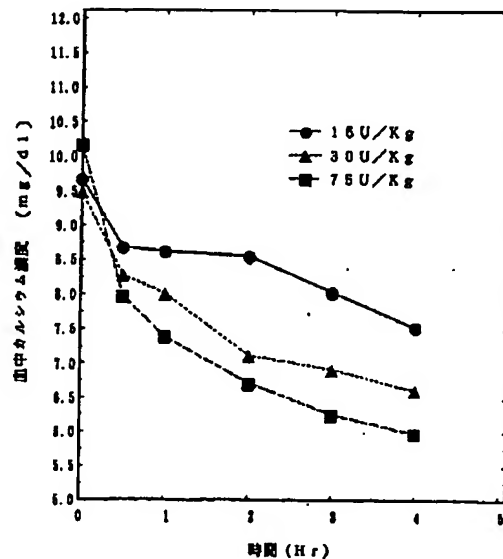
【発明の効果】本発明のカルシトニン類の経肺投与用粉末組成物は、肺胞粘膜より簡単に安全にカルシトニン類を効率よく吸収せしめることができる。また粉末製剤であるので有効成分の安定性に優れている。したがって本発明により、カルシトニン類の注射剤にかわる投与剤の実用化が可能になった。

【0022】

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の実施例1で得られたドライパウダーを各々15単位/Kg、30単位/Kg、75単位/Kg加圧式インヘラーにて経肺投与したときの血中カルシウム濃度の変化を示すグラフである。

【図1】



フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>

A 61 K 47/18  
47/26  
47/36

識別記号

庁内整理番号

B 7433-4C  
B 7433-4C  
B 7433-4C

F I

技術表示箇所